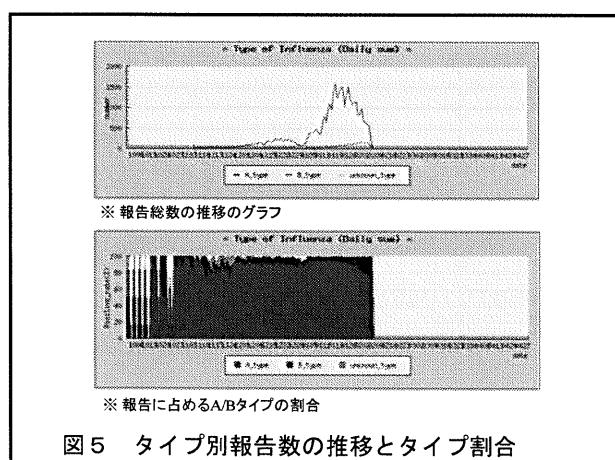
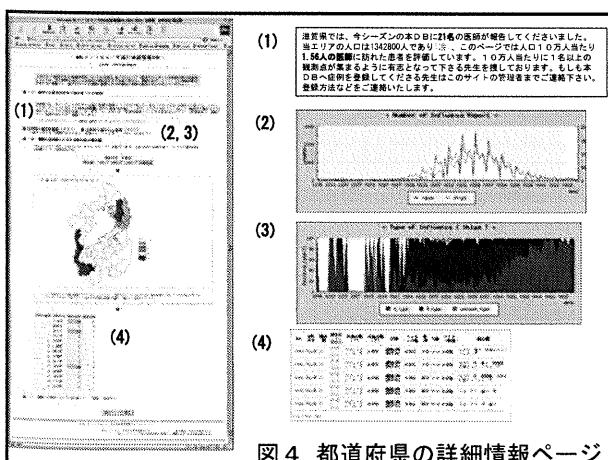
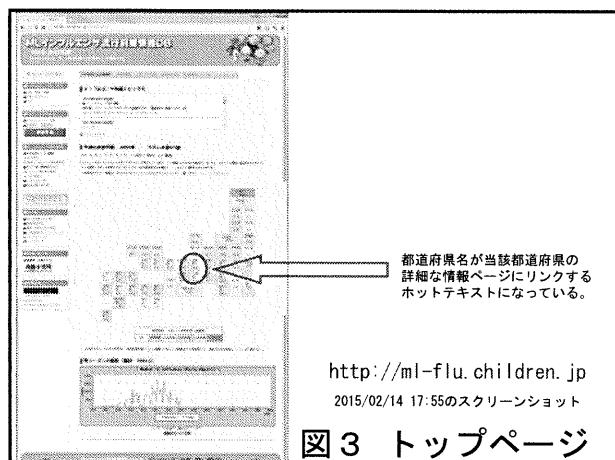
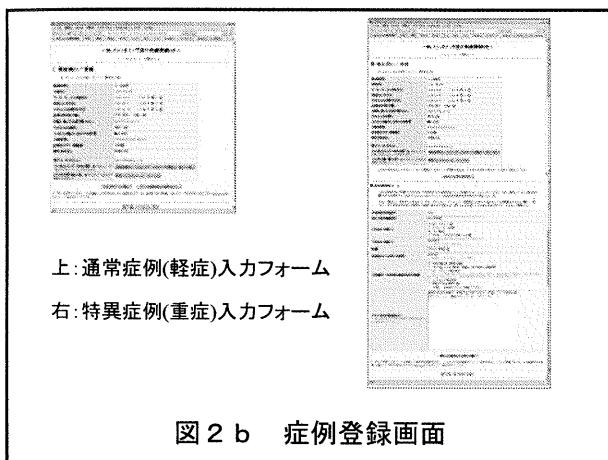
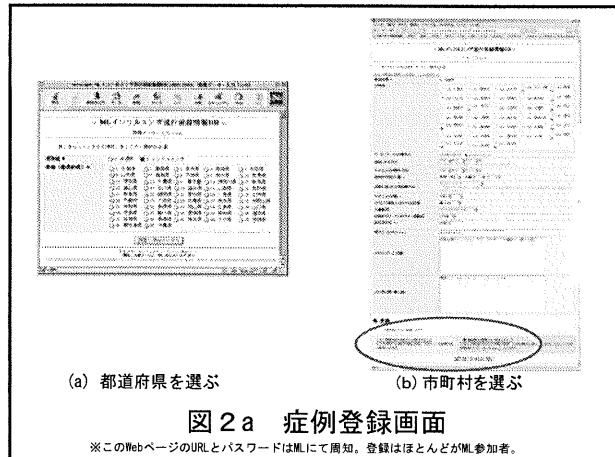
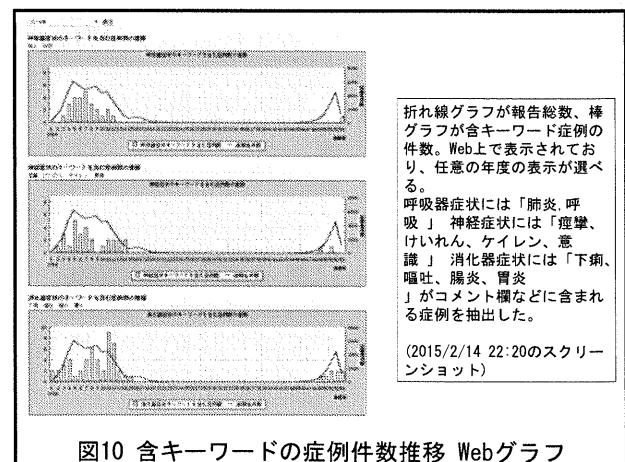
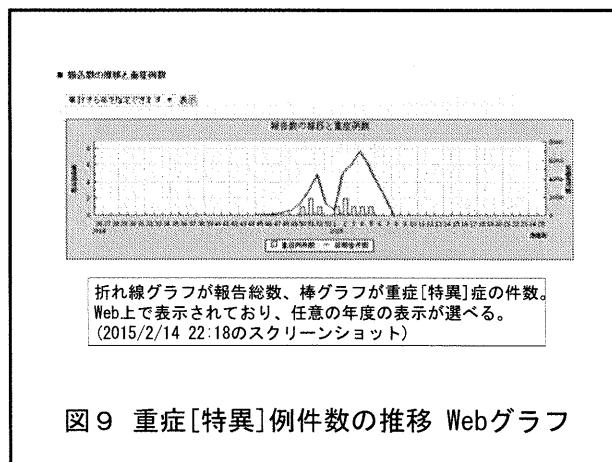
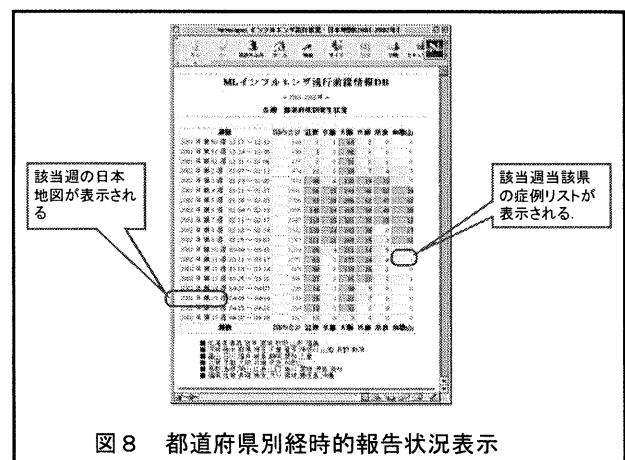
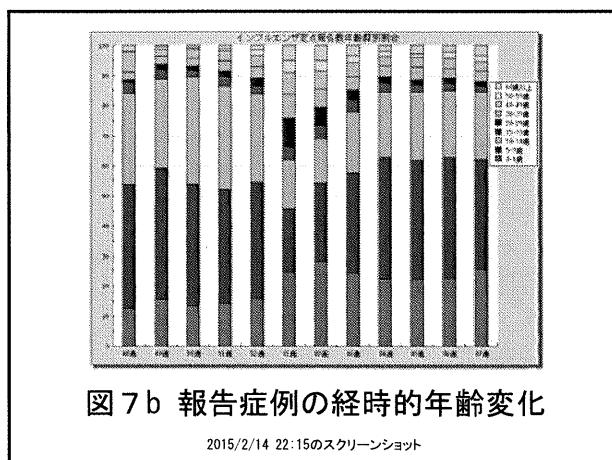
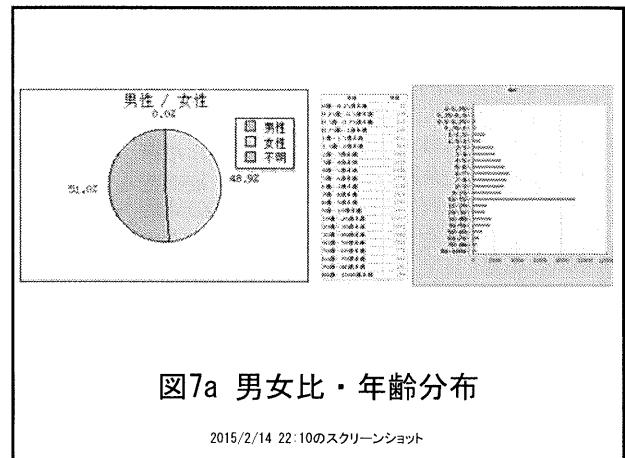
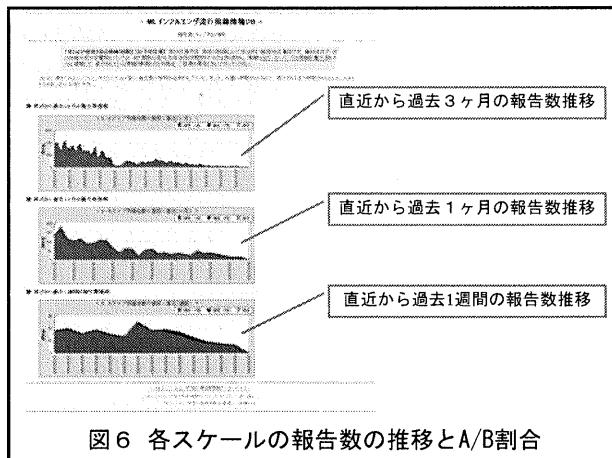


- ・都道府県・市町村 [重症例(追加)]
- ・報告日(自動的に記録される)
- ・発症日、診断日
- ・性別、年齢・月齢
- ・診断キット、判定結果
- ・ウイルス分離もしくはPCRの結果
- ・治療薬剤
- ・今シーズン中のワクチン接種歴
- ・紹介先医療機関名
- ・行われた治療
- ・転機、後遺症もしくは死亡の原因
- ・公衆衛生上の重要な臨床所見や経過
- ・症状の経過

図1 報告項目





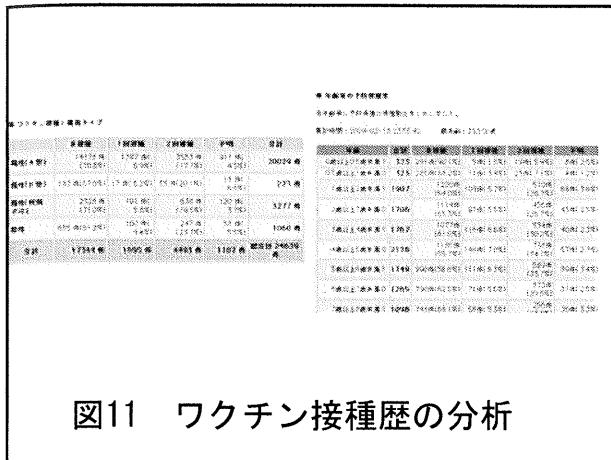


図11 ワクチン接種歴の分析

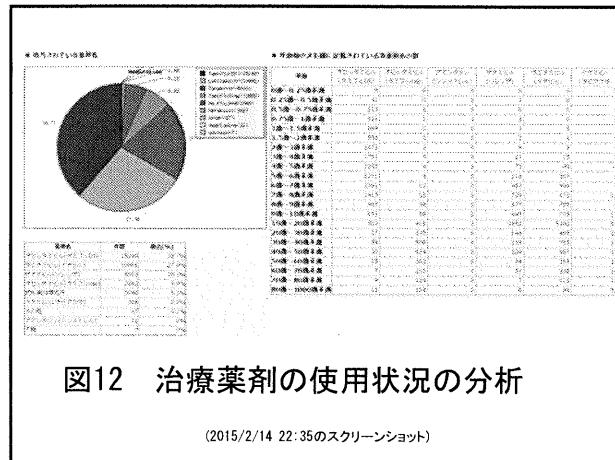


図12 治療薬剤の使用状況の分析

(2015/2/14 22:35のスクリーンショット)

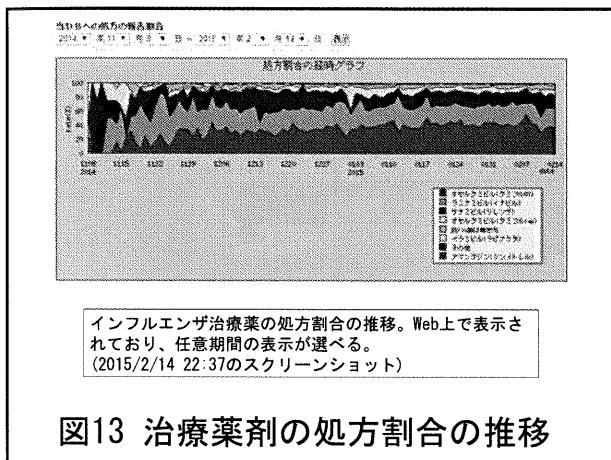


図13 治療薬剤の処方割合の推移

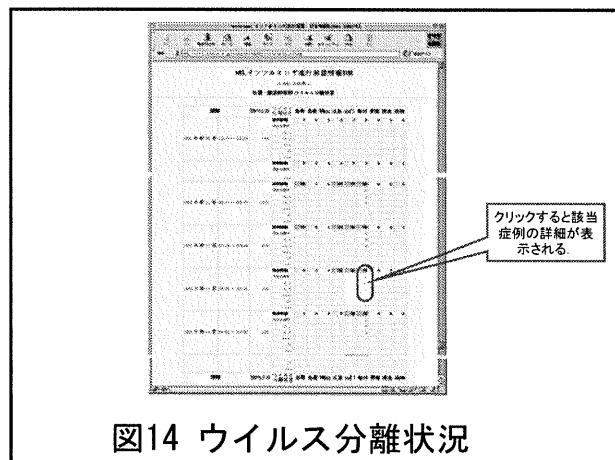


図14 ウィルス分離状況

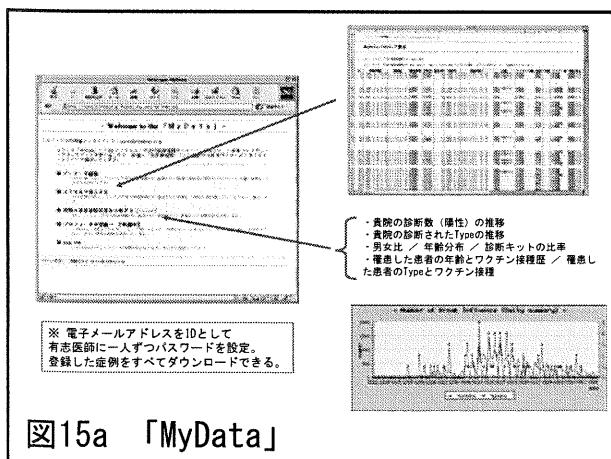
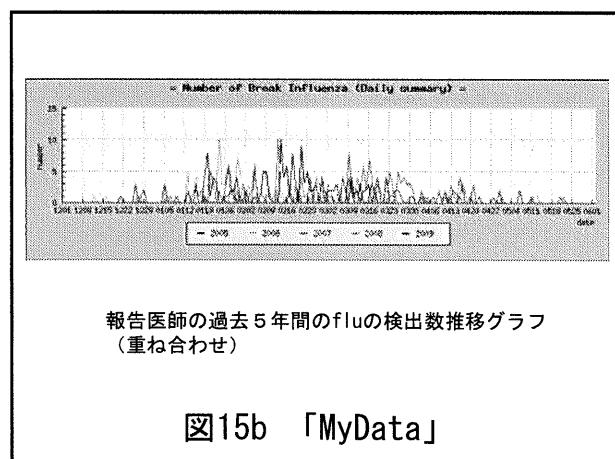


図15a 「MyData」



報告医師の過去5年間のfluの検出数推移グラフ (重ね合わせ)

図15b 「MyData」

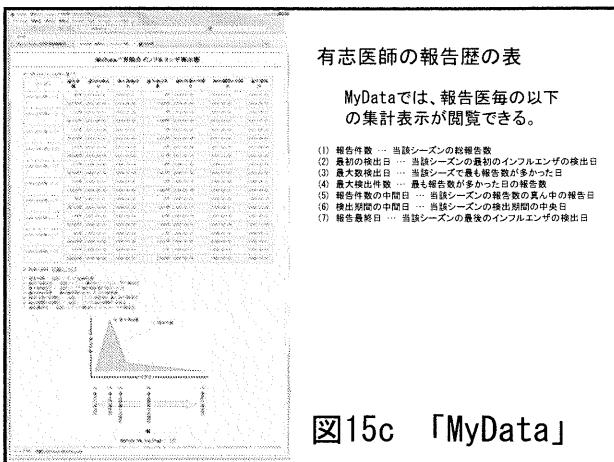


図15c 「MyData」

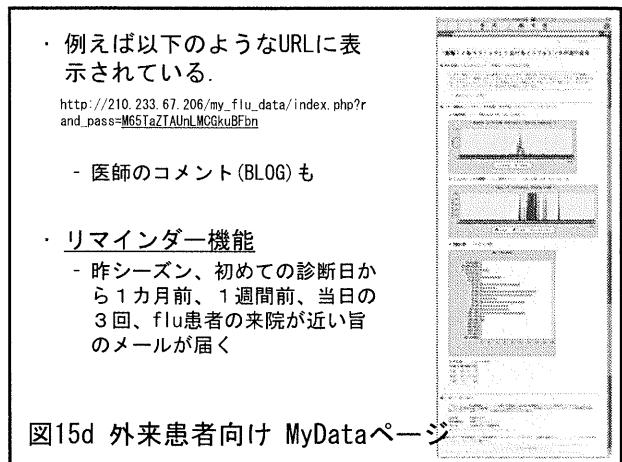


図15d 外来患者向け MyDataページ

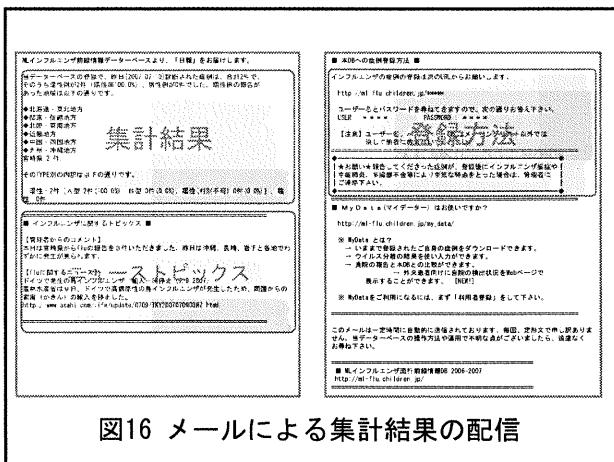


図16 メールによる集計結果の配信

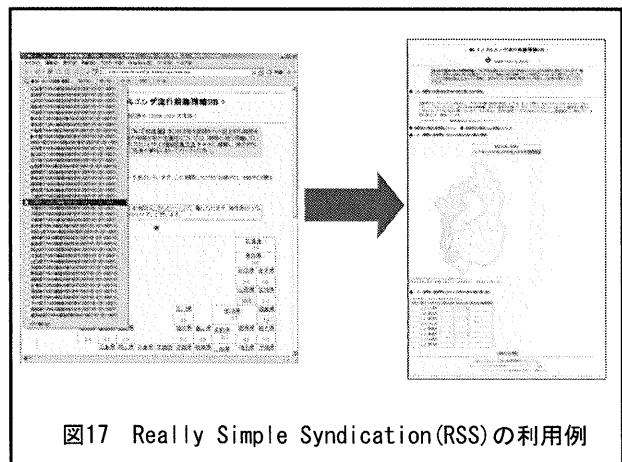


図17 Really Simple Syndication(RSS)の利用例

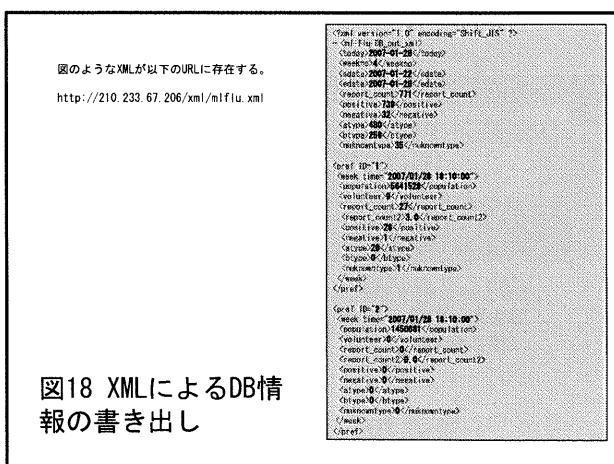


図18 XMLによるDB情報の書き出し

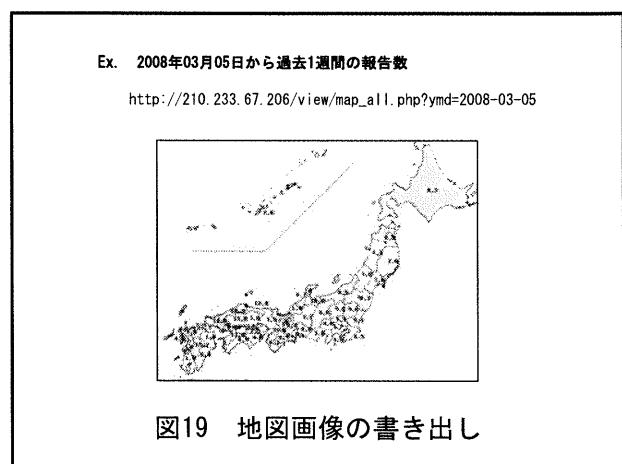
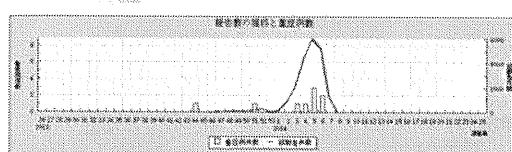


図19 地図画像の書き出し

* 報告例の検索と表示画面

検索条件を指定して検索



URL <http://ml-flu.children.jp/analyzer/serious.php>

図20a 重症(特異)例の報告数の推移のグラフ

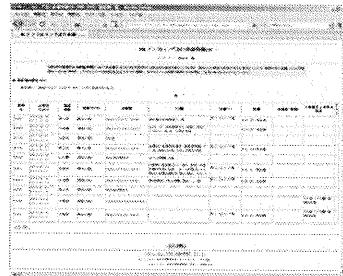


図20b 報告医に表示されている重症例のリスト

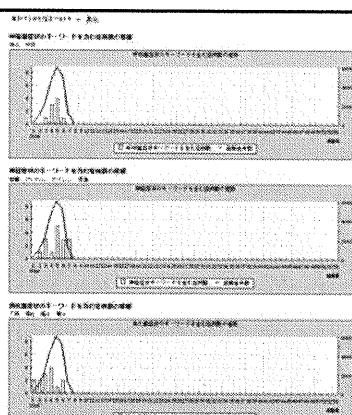


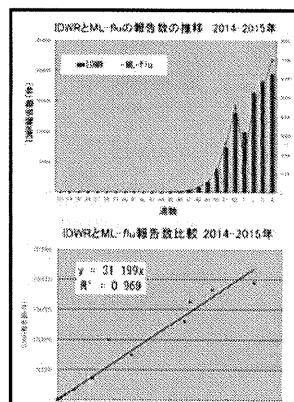
図21 キーワードを含む症例報告の件数と全報告数の推移

シーズン	有志医師数	報告件数	平均報告数	1日最多報告数	最多報告日
2000-01	278	8581	30.9	347	2001/03/12
2001-02	283	20182	71.3	496	2002/02/04
2002-03	286	38209	135.0	1099	2003/01/21
2003-04	337	29737	104.0	1499	2004/02/02
2004-05	332	64581	191.6	2583	2005/02/21
2005-06	340	49833	139.2	2101	2006/01/30
2006-07	386	61200	158.5	1992	2007/03/19
2007-08	385	40304	104.7	1491	2008/01/26
2008-09	403	73734	192.5	2142	2009/01/26
2009-10	385	87882	228.3	2186	2009/11/24
2010-11	297	35415	119.2	1711	2011/01/24
2011-12	285	75279	264.1	2712	2012/01/30
2012-13	249	42077	169.0	1634	2013/01/26
2013-14	227	52976	233.4	1442	2014/02/03
2014-15	205	39391	192.2	1726	2015/01/19

図22 情報提供者数と報告数 (2015/2/15 00:40集計)

都道府県	報告件数(本数)	平均報告数
北海道	157	7.422.872
東北	1,031,061	30.5
関東	2,124,084	61.0
中部	2,237,085	52.0
近畿	1,827,085	31.3
中国	1,138,025	9.0
四国	1,199,006	8.17
九州	1,882,084	10.1
沖縄	1,000,000	4.0
その他	2,477,015	6.0
全国	7,227,784	35.0
日本	8,927,784	42.0
世界	27,313,784	9.93
その他	9,895,084	0.95
その他	1,151,020	0.93
その他	1,790,020	0.97
その他	1,155,046	0.97
その他	2,768,020	0.91
その他	1,061,020	0.93
その他	1,029,043	0.93
その他	2,104,003	0.91
その他	9,187,103	0.91
その他	8,444,517	0.91
その他	1,822,494	0.92

図23 各都道府県の有志数(2014年シーズン)



2014年33週[8/11]～2015年4週[1/25]の報告数推移

図24 感染症週報(IDWR)との比較

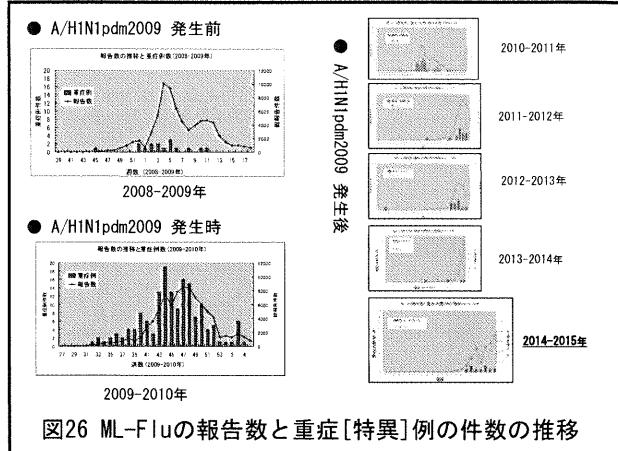


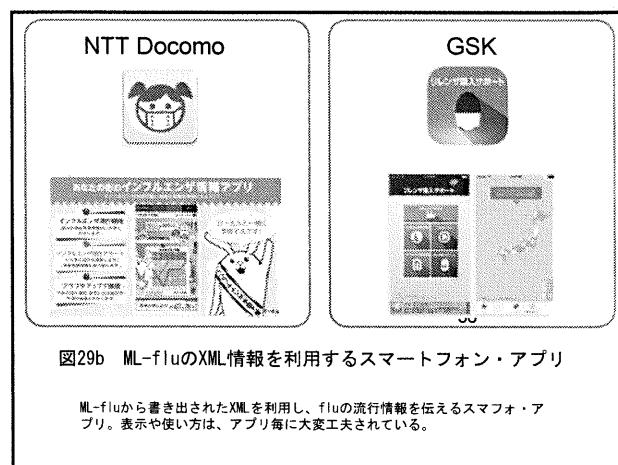
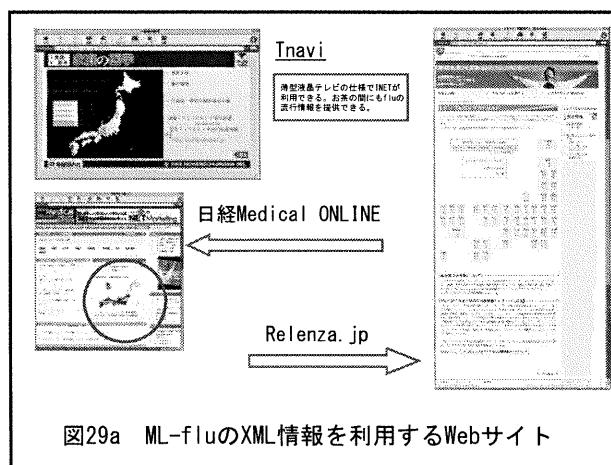
表27 報告数に対する重症(特異)例の割合						
1980例に対する重症(特異)例の割合(件数)						
運用期間	報告数	重症(特異)例	A/H1N1pdm09	A/H3型	A/H5型	B型
2008-09年 第39-18週	72760	16	0.22	0.0%	25.0%	52.2%
2009-10年 第27-05週	86250	157	1.82	99.3%	0.6%	0.1%
2010-11年 第31-05週	35415	29	0.82	80.3%	16.2%	3.5%
2011-12年 第31-05週	29734	12	0.40	0.0%	88.4%	0.0%
2012-13年 第35-06週	30360	13	0.43	1.5%	86.5%	0.0%
2013-14年 第32-06週	52976	23	0.43	50.0%	23.2%	0.0%
2014-15年 第33-04週	28437	9	0.32	1.1%	86.1%	0.0%
AH1N1pdm09 発生後						
集計: 2015.3.25						

検出される亜型の割合と重症[特異]例の頻度

運用期間	報告総数	神経状態数		呼吸器状態数		検出された型・亜型の割合
		(100人当たり)	平均人当たり	(100人当たり)	平均人当たり	
2008-2009年	74028	88	1.16	26	0.35	0.0% 35.0% 52.2% 12.7%
2009-2010年	89364	90	1.01	137	1.22	99.3% 0.6% 0.1% 0.0%
2010-2011年	59545	57	0.96	44	0.74	99.2% 1.6% 0.0% 3.8%
2011-2012年	75313	46	0.61	35	0.46	0.3% 88.4% 0.0% 11.3%
2012-2013年	42172	41	0.97	40	1.05	1.9% 88.5% 0.0% 8.9%
2013-2014年	52978	29	0.55	29	0.55	50.0% 23.2% 0.0% 28.9%
2014-2015年	28437	12	0.23	5	0.09	1.1% 98.1% 0.0% 2.8%
***** A/H1N1pdm09 発生後 *****						
集計: 2015.3.25						

呼吸器症状は「肺炎」「呼吸困難」、神経症状は「痙攣」「けいれん」「ケイレン」「意識障害」などのKeywordが、備忘欄などに含まれている症例を集計した。

※ 集計日時: 2014-2015年シーズン(2015.1.25)



メーリングリスト有志による RS ウィルスの流行情報の集積と公開
～ “RS ウィルス・オンライン・サーベイ+hMPV” 2014-2015 年の運用報告～

○分担研究者	西藤成雄	西藤小児科こどもの呼吸器・アレルギークリニック
研究協力者	宝樹真理	たからぎ医院
研究協力者	根東義明	日本大学医学部社会医学系医療管理学分野
研究分担者	砂川富正	国立感染症研究所感染症情報センター
研究分担者	谷口清洲	国立病院機構三重病院
研究代表者	松井珠乃	国立感染症研究所感染症情報センター

= 研究要旨 =

目的:RS ウィルスならびにヒトメタニューモウィルスの流行状況を、実地診療医家の間で迅速に共有する。

方法:RS ウィルスならびにヒトメタニューモウィルスの検出情報を報告する Web 入力フォームを準備し、実地診療医家が参加するメーリングリストにて、この研究プロジェクトの趣旨を説明し、その Web 入力フォームの所在(URL)を、参加者全員に周知した。自主的に報告された症例をデータベースにて集計し、絶えずリアルタイムで Web サイトに表示する。報告の対象は、当該医療機関において臨床症状と併せて迅速診断キットを用いて診断を行った症例とした。2008 年 10 月より開始し、現在も調査を実施している。

結果:調査の呼びかけに対し 241 名の情報提供者がいた。報告数は RS ウィルス 10113 件、ヒトメタニューモウィルス 486 件であった。RS ウィルスの報告数推移を感染症週報と比較すると、今シーズンの運用では決定係数は 0.8576 となった。同様の手法でインフルエンザも調査研究が行われているが、それに比べると RS ウィルスの報告数は感染症週報との相関がやや低い。

考案:通信手段にインターネットを使うことで、通信コストを削減し、RS ウィルスならびにヒトメタニューモウィルスの検出状況を迅速に周知することができた。しかし、報告医師数が無かった都道府県もあり、報告医師を増やすことが本法による調査の課題である。

A. 研究目的

RS ウィルス(RSV)は、乳幼児に重篤な呼吸困難を起こす疾患として知られている。またヒトメタニューモウィルス(hMPV)も同様に、乳幼児に重篤な症状を来すことが知られ、臨床(特に小児科)では関心が高まっている。

RSV の迅速診断キットは既に複数の製品が発売され、そして hMPV も 2012 年 10 月より販売が始まり、診療現場において高い精度で診断が可能となった。

インターネット(以下 INET)が普及した今日、臨床医家に INET を通じて RSV の診断情報の提出を呼びかけ、さらに迅速な情報収集とその

集計の還元を実現する。

また、INET による呼びかけに応じた臨床医家からの任意の RSV 検出情報の報告は、国立感染症研究所感染症情報センター【a】からの感染症週報(以下、IDWR)と、どの程度相関するかを明らかにする。また hMPV についても同様の呼びかけを行い、報告を呼びかけた。

B. 研究方法

1. 対象

2008 年 10 月 1 日から、小児科の外来診療を行い医師が多く参加するメーリングリスト(以下、ML)、「小児科医フリートークメーリングリスト(Ped-ft)【b】」と「日本小児科医メーリングリスト

カンファレンス(JPMLC)【c】にて調査の協力を呼びかけた。両 ML は主に小児科医が参加し、Ped-ft が 1429 名、JPMLC が 4393 名の参加者がある(調査日時 2015/2/14)。

2. システム構築

(1) インフラストラクチャー

報告システムは、京都リサーチパークセンター内に設置された「FreeBSD(4.1.0)【d】」を OS としたインターネットサーバーに構築した。Web ページのサービスには「Apache【e】」、SQL サーバーに「MySQL【f】」を採用した。Web ページから SQL サーバーへ情報の入出力をおこなう言語には「PHP【g】」を使用した。また、グラフ表示にはライブラリー「GD【h】」「JpGraph【i】」を利用した。本 Web データベースシステムの URL は以下である。

<http://rsv.children.jp>

名称を「RS ウイルス・オンラインサーバイ」とした(以下、RSV-OS と略す)。

(2) 入力構造

a. Web ページ

症例登録は、指定された URL の Web ページから、一症例の RSV や hMPV が1レコードとして登録できるデータベース構造を準備し行った。一症例の登録に求めた情報を図1に示す。

この質問を元に準備した症例入力の Web ページを図2に示す。図2左は最初に表示される Web ページで、まず RSV や hMPV を検出した都道府県を選択すると、図2右ページに移動する。そのページの必要項目を入力した後、ページ末の「登録」ボタンを押して1件の症例登録が完了する。

上記の報告 Web ページはパスワード認証を実装し、臨床医家以外の情報操作を防いだ。報告 Web ページの URL とログインアカウントは、前述した ML にて日集計報告、週集計報告の文中に記載されている。

(3) 出力構造

RSV-OS に蓄積された症例は、Web ページの集計結果の表示をはじめ、電子メールによる個人や ML へ情報提供を行った。

I. Web ページ

a. 日本国内の集計表示

図3は、国内各都道府県毎の報告を集計した Web ページである。RSV-OS では、最初に図3のページが表示され、日本国内での流行の概要をまず知ることができる。集計の配列は、日本地図に見立てた配列で表示し、地域的広がりを表現した。

各都道府県の背景色は、1週間当たりの報告数に応じて変化させ、流行の視認性を高めた。背景色は、報告が 0 件は「白」、5件未満が「灰色」、5件以上10件未満が「青」、10件以上20件未満が「緑」、20件以上30件未満が「黄」、30件以上が「赤」になるように設定した。

ページ上部にあるプルダウンメニューで日付を選ぶことで、希望する日から過去 1 週間の報告数の地図を表示することができる。指定しない場合は、表示された当日からの過去 1 週間となる。

b. 都道府県ごとの集計表示

図3の日本地図中の都道府県名が、当該都道府県内の市町村毎の集計ページにリンクされている。47 都道府県の各市町村を記した地図を作製し、市町村毎の検出件数も地図に色分けした。図4は、図3の地図の滋賀県をクリックした場合の表示される Web ページとその説明を、例としてあげた。

図4の(1)は、当該都道府県の報告者数とその人口に対する報告者数の割合を示している。報告者数は、流行シーズンに1回でも報告した報告者の数を示している。(2)は当該都道府県の報告数の推移と、日本全体の報告数の推移を重ねて表示したグラフである。

こうして RSV-OS は日本全体の集計だけでなく、どこ都道府県であっても地域の RSV や

hMPV の検出情報も把握することができる。地域で自主的に報告する医師が見つかれば、すぐに RSV や hMPV のローカルサーベイランスが実施できる機能を RSV-OS は実装している。

c. 報告者個別の集計と分析

RSV-OS には、1件でも報告した医師に個別にパスワードを発行し、ログインしたページで本人が登録した症例の一覧表を CSV 形式のファイルで一括ダウンロードできる機能も付加した。こうしたサービスを「MyData」と呼び、検出内容を分析し診療にすぐに役立つ情報を表示し、報告に協力してくれた医師の勞に還元できる工夫をした。

II. 電子メールによる情報還元

これまで述べたような集計が Web ページで随時閲覧できるが、深夜になると各都道府県の報告数をまとめたメールが自動的に配信される。医家向けにはメール本文に症例を登録する Web ページとそのログインアカウントが記載されている。

C. 結果

1. 報告状況と報告者数

方法で述べた ML で呼びかけたところ、運営期間中に情報提供者が 241 名、RSV は 10113 件、hMPV は 486 件の報告が届いた(2015 年 2 月 15 日確認)。情報提供者は都道府県別にみると東京都が最も多く 25 名であった。一方、岩手県、大分県には報告医が現れなかった。人口 10 万人当たりでは、全国平均で 0.19 名。滋賀県が最も高く 1.07 名であった。(図5)。

2. 感染症週報との相関

図6は、RSV の報告数を IDWR は縦棒で、RSV-OS は折れ線で描いたグラフである。図7 は IDWR を縦軸に RSV-OS の報告数を横軸にした相関図である。yを IDWR の報告数、xを RSV-OS とした場合、線形近似式は「 $y = 64.77x$ 」で現され、決定係数(r^2)は 0.8576 となつた。

D. 考察

1. 調査協力者の確保

感染症の流行サーベイランスであれば、本来、検出情報を報告する定点を人口に比して定めるべきである。しかし、INET は日本国内の隅々に普及し、もはや利用できない地域はない。そして医療関係の ML に参加する医師も、呼びかけに呼応する医師も、人口に比して存在すると仮定した。ならば地域ごとに医療機関を定め依頼する手順を省き、自発的に報告する医師からの検出報告を集計しても地域の流行を反映するであろう。本研究はこうした想定に基づいて、ML 参加者を中心に自主的に RSV や hMPV の検出状況を報告する医師を呼びかける事から調査が始まった。

調査・研究の呼びかけに、全国から 241 名の臨床医が自主的に報告して下さった。全国から協力者が現れた理由は、次のような事柄が考えられる。

- ・臨床現場で求められている情報を作り出す具体的な手法を示した。
- ・集められた情報を、極めて迅速に還元した。
- ・日本全体の報告数だけでなく、地域ごとの報告数を表示するなどの臨床に即した情報もリアルタイムに還元された。
- ・通信コストがほとんどかからず、報告者に負担が少ない。
- ・事前登録も不要で参加しやすい調査であった。
- ・報告者個別の集計結果もリアルタイムに還元し、自らの診療を解析するのに即役だった。

特に情報の還元が極めて早く行われた事には、大きな意義があった。報告されたすべての情報がすべてリアルタイムに集計され、情報提供者は速やかに臨床に役立てることができた。そしてなおかつ「MyData」として、報告者個別に

報告の集計を表示し、臨床現場に還元したこと、参加者のモチベーションを高めた。

都道府県毎に見ると報告者数がいない都道府県があった。RSV は成人領域では臨床的に大きな問題となっておらず、報告医は乳幼児を診療する小児科医に限られ、flu に比べると報告医は少なくなる。実際に流行がなかつたのか、報告医がいなかつたのか、本法では判別できない。

本法にて流行情報を収集する際には、報告者数の地域差を無くすことが今後の課題である。

2. 感染症週報との相関

こうした ML で自主的に検出状況を報告する調査研究の手法は「ML インフルエンザ流行前線情報データベース(ML-flu)【j】」でも行われている。ML-flu は報告医が 250-300 名と本調査よりも多く、IDWR との相関が 0.8125 から 0.9960 と極めて高い。同じ手法を用いても、感染症が異なると IDWR の報告数との相関は必ずしも高いとは限らないことが分かった。

RSV-OS が ML-flu に比べ IDWR との報告数の相関が低い理由として、迅速診断キットの保険適応の問題があげられる。インフルエンザ(flu)の迅速診断キットは保険請求が可能であるが、RSV は外来診療でも保険請求が可能だが定められた要項を満たさないと保険請求はできない。検査に費やしたコストを回収できず迅速診断キットの使用は、最小限に留められている。今後は RSV の迅速診断がさらに普及し真の流行が把握できると期待する。

hMPV は、IDWR から検出報告がなされておらず、報告された件数が流行を反映しているかどうかの検証はできなかつた。また hMPV の迅速診断キットは、2014 年 1 月より保険適応が認められたが、定められた要項を満たさないと保険請求はできず、臨床では限られた症例に実施するのみに留まっている。

3. 運用コスト

RSV-OS は、GPL II 【k】で配布されている無償のソフトウェア一群で構築されており、高機能であるが開発コストが低く抑えられた。また症例報告には INET を使い、集計はサーバーが自動的に行うために、人材を必要とせず運用コストも安い。そのために RSV-OS は、流行期のみならず通年運用が可能である。

E. 結論

INET に RSV や hMPV の検出情報を入力・出力するシステムを準備し、RSV や hMPV の検出情報の提出を ML で呼びかけたところ、運用期間中に 241 名の情報提供者が現れた。RSV-OS は、検出状況がリアルタイムで解析表示され、迅速な情報還元が実現した。しかし、情報提供者が少なく、それをいかに増やしていくかが本調査の課題である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 西藤成雄：P-89 有志医師による「RS ウイルス・オンライン・サーベイ」の運用について。第 114 回日本小児科学会（2011 年 08 月 12 日・グランドプリンスホテル新高輪）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

なし

I. 参考 Web サイト

- 【a】国立感染症研究所情報センター
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-idsc.html>
- 【b】小児科フリートークメーリングリスト
<http://www.ebisu.net/pedft.htm>
- 【c】日本小児科医電子メールカンファレンス
<http://jpmlc.med.tohoku.ac.jp>

- 【d】 FreeBSD <http://www.freebsd.org/>
- 【e】 Apache Software Foundation
<http://www.apache.org>
- 【f】 MySQL <http://www.php.net>
- 【g】 PHP [http://www.php.net/](http://www.php.net)
- 【h】 Boutell.Com GD <http://www.boutell.com>
- 【i】 JpGraph <http://www.aditus.nu/jpgraph/>
- 【j】 ML インフルエンザ流行前線情報データベース <http://ml-flu.children.jp>
- 【k】 GPL GENERAL PUBLIC LICENSE
<http://www.gnu.org/licenses/gpl.ja.html>

J. 参考文献

- [1] 西藤成雄:メーリングリスト有志によるインフルエンザ流行情報のオンライン集積と公開.
- [2] 病原微生物検出情報,27:p16-17,2006.
- [3] 西藤成雄:ML インフルエンザ流行前線情報データベースの紹介. 日本医師会,136:2439-2443,2008.
- [4] 西藤成雄:Web データベースを用いた RS ウイルスの流行情報の集積と公開. 病原微生物検出情報 月報 , 35:p143-145, 2014.

- ・都道府県・市町村
- ・報告日（自動的に記録される）、診断日
- ・性別、年齢・月齢
- ・RSV：診断キット、判定結果
- ・hMPV：診断キット、判定結果
- ・既往歴（低出生体重、シナジス[®]接種歴）
- ・既往症（喘鳴、湿疹の有無、RAST）
- ・家族歴（気管支喘息、アトピー性皮膚炎）
- ・臨床経過（通院/入院）
- ・コメント（公開）、コメント（非公開）

図1 報告項目

1

(a) 都道府県を選ぶ
 (b) 市町村を選ぶ

※このWebページのURLとパスワードは亂して周知。登録はほとんどが個人参加者。

図2 症例登録画面

2

図3 トップページ

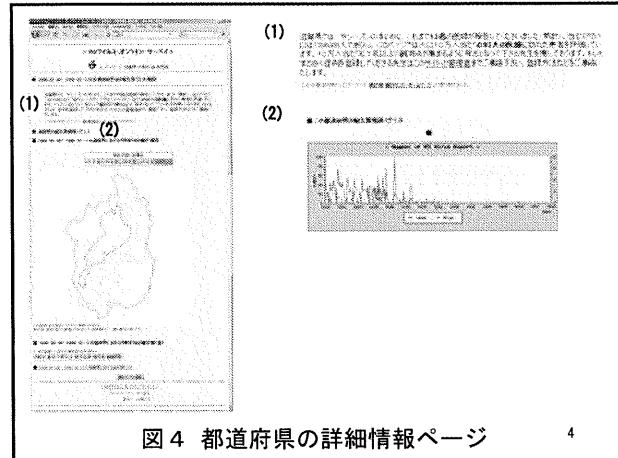
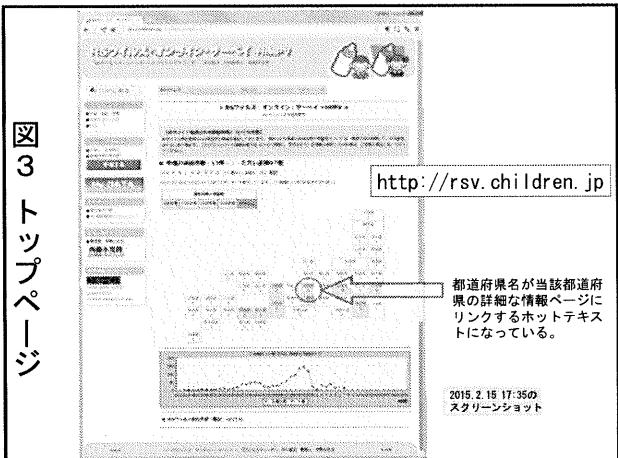


図4 都道府県の詳細情報ページ

4

都道府県	報告件数	人口	報告件数/総人口		
			10万人に対する報告件数	報告件数	報告率
北海道	5,575,449	5,338,000	1.05	1,399,268	0.03
東北	3,406,320	9,243,000	0.37	2,529,526	0.11
関東	1,584,024	12,300,000	0.01	1,422,473	0.01
甲信越	2,347,373	5,513,000	0.42	1,934,572	0.03
岐阜県	1,122,568	6,297,000	0.18	1,046,946	0.02
愛知県	1,178,308	7,028,000	0.17	1,037,429	0.02
三重県	626,444	2,934,000	0.21	596,898	0.02
滋賀県	2,096,472	3,624,000	0.58	1,715,644	0.04
京都府	2,413,755	2,053,000	1.18	1,392,626	0.06
奈良県	1,218,175	1,032,000	1.17	1,217,350	0.17
和歌県	1,700,332	0.919	1.85	1,472,908	0.48
福岡県	8,408,215	5,318,000	1.58	7,793,016	0.15
大分県	2,175,372	9,420,000	0.23	1,905,792	0.02
宮崎県	8,885,962	9,110,000	0.1	8,461,976	0.02
鹿児島県	2,404,794	0.87	2.73	2,011,926	0.3
沖縄県	1,115,704	0.36	3.08	1,025,476	0.28
東京	1,158,082	12,300,000	0.01	1,025,670	0.01
神奈川	2,625,346	9,243,000	0.28	2,516,997	0.03
埼玉県	1,878,308	7,028,000	0.26	1,652,482	0.02
千葉県	2,180,414	7,028,000	0.31	1,817,918	0.02
新潟県	1,025,942	2,934,000	0.35	944,747	0.03
群馬県	5,360,920	0.37	14.3	1,251,058	0.02
栃木県	7,553,916	0.34	22.0	1,720,412	0.02
長野県	1,576,000	0.18	8.6	1,379,172	0.02

図5 各都道府県の有志数(総計) 集計時間: 2015/2/15 17:40 5

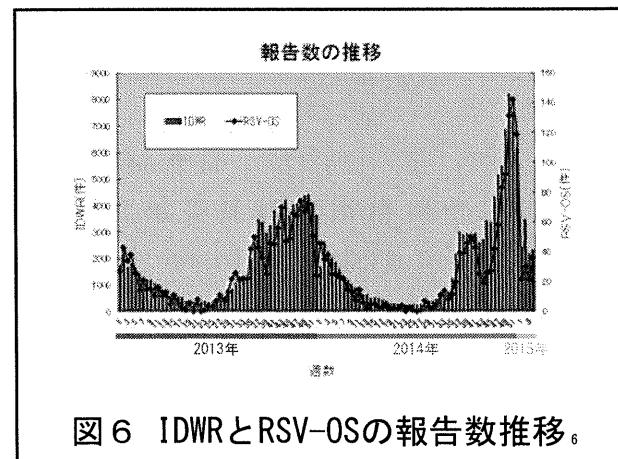


図6 IDWRとRSV-OSの報告数推移 6

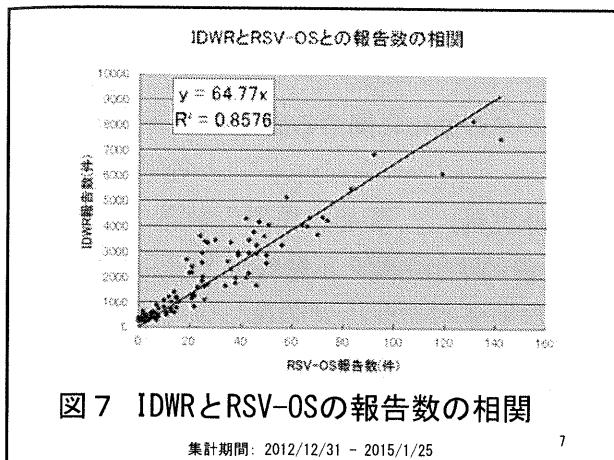


図 7 IDWRとRSV-OSの報告数の相関

集計期間: 2012/12/31 - 2015/1/25

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）

「自然災害時を含めた感染症サーベイランスの強化・向上に関する研究」

分担研究報告書（平成 26 年度）

病院小児科の視点からの感染症サーベイランスの強化に関する研究

研究分担者：中野貴司 (川崎医科大学 小児科)

研究協力者：田中敏博 (JA 静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科)

研究要旨

感染症対策における様々なレベルでの情報源として感染症サーベイランスは重要であるが、現状は公的機関による国、都道府県、市町村といった広い範囲を対象にしたもののが中心である。しかし、小児科の日常診療の現場では、より身近な範囲での流行状況を把握することが実際的な意味を持つ。一般的な市中病院の小児科で診療する立場で地域の感染症サーベイランスを推進していくことによって、日々の診療に直結する情報を得たいと考えた。インフルエンザウイルス感染症、細菌性髄膜炎、マイコプラズマ感染症等を対象として、サーベイランスに取り組んでいる。インフルエンザでは、ウイルスの薬剤感受性などを経年的にフォローしている。細菌性髄膜炎については、静岡県内でインターネットを利用した症例登録システムの稼働させている。このシステムを応用し、平成 26 年夏に静岡市で発生した冷やしきゅうりを原因とした病原性大腸菌 O157 による集団食中毒の際に、患者データを集計する姉妹版を稼働させた。マイコプラズマ感染症については、サーベイランスの精度向上に寄与すると考えられる、抗原を捉える新しい迅速検査キットの有用性について検討した。

A. 研究目的

感染症診療を取り巻く環境は時々刻々と変化している。ゆえに、高い迅速性と精度、きめの細かさなどの点で充実した感染症サーベイランスが、日常診療において強く求められるところである。小児科で遭遇する日常的な感染症のサーベイランスについては、日本全体としての状況の把握も重要である一方、都道府県単位、市町村区域、学区など、診療を進めていく上ではより身近な範囲での動向が実際的な意味を持つ。一

般的な市中病院の一つである静岡厚生病院の小児科で診療する立場で地域の感染症サーベイランスに関わり、これを推進していくことによって、地域における日々の診療に直接的に結びつく情報を得ることが本研究の目的である。

B. 研究方法

【1】インフルエンザウイルス感染症のサーベイランス

2010/2011 シーズンより継続している

調査研究である。

1) 対象

静岡厚生病院小児科においてインフルエンザウイルス感染症を疑われ、迅速検査を施行された小児。

2) 方法

(1) 検体の採取と保管

トラップ付き気管吸引チューブを用いて、鼻腔吸引液検体を採取する。約 2mL の生理食塩水を添加して、別の滅菌スピツツに移し、迅速検査や細菌培養検査を実施後、速やかにマイナス 80°Cで凍結保存する。

(2) 分析

迅速検査で陽性と判定された症例

(当該検査の前後で複数回採取した検体も含む) と臨床的にインフルエンザウイルス感染症が強く疑われた症例からの検体を中心に、より詳細な分析を実施する。シーズン中にも有用な情報を共有できるようにするために、2013/2014 シーズンからはシーズン中に一定期間ごと検体を第一三共(株)ワクチン事業部に送付し、インフルエンザウイルスの分離・同定およびノイラミニダーゼ阻害剤 (NAI) に対する薬剤感受性や遺伝子変異の有無について解析を行っている。

3) 倫理面への配慮

鼻腔吸引液検体の採取は、日常診療においても鼻閉対策で鼻汁吸引処置として、また培養検査や迅速検査の目的で実施されることがある。若干の苦痛を伴う行為ではあり、特に小児では嫌悪されがちな手技である。各回最大限に愛護的に実施することで、倫理的な配慮とする。鼻腔吸引液を採取した患者の情報は、解析に際して連結可能匿名化される。

なお本研究は、静岡厚生病院倫理委員会において承認を得ている。

【2】静岡県内における小児細菌性髄膜炎サーベイランス

静岡県内の小児科医が自由に活動に参加できる「静岡小児感染症サーベイランス研究会（発起人：田中敏博、松林正）」を立ち上げ、この活動の一つという位置づけで、平成 25 年 9 月よりシステムを稼働した。

1) 対象

静岡県内の有床の病院小児科で入院加療された 15 歳以下の細菌性髄膜炎症例。該当する施設・専門科は 40 超であり、全施設から協力を得ることを目標としている。

2) 方法

(1) 調査期間

平成 25 年 9 月の調査開始よりも以前の症例は後方視的に、それ以降は前方視的な調査となる。平成 29 年末まで調査を継続する予定である。

(2) 症例登録

独自に開発したインターネットシステム（株式会社 エバーメディカ <http://www.evermedica.com/index.htm> による）を利用して登録する。調査に参加する施設には、登録用のシステムにログインするための ID とパスワードが予め割り当てられる。

(3) 分析と公開

登録された症例は自動的に分析され、情報として広く役立てられるよう、専用のホームページで一般に公開する。また、施設ごとのデータは、各施設で活用可能な形でフィードバックされる。

3) 倫理面への配慮

症例登録は、各施設で ID とパスワードを用いてログインして行うことによりセキュリティをかける。登録される症例に関しては、個人を特定できる氏名や施設

内 ID などは求めない。

なお本研究は、静岡厚生病院倫理委員会において承認を得ている。

【3】病原性大腸菌 O157 の集団食中毒におけるサーベイランス

平成 26 年夏、静岡市で開催された花火大会の際に、屋台で販売された冷やしキュウリを原因とした病原性大腸菌 O157 の集団食中毒に際して、緊急で患者情報の共有を目的としたサーベイランスを稼働させた。

1) 対象

平成 26 年夏の花火大会に関わる O157 による食中毒として静岡県内で診療された患者。

2) 方法

(1) 症例登録

インターネットのメーリングリストや地域の医師会等のネットワークを通じて静岡県内の医師・医療機関に症例の登録を呼び掛けた。【2】の細菌性髄膜炎のサーベイランスを応用して緊急でシステムを開発し、同様にインターネットを利用して登録した。

(2) 分析と公開

登録された症例は自動的に分析され、情報として広く役立てられるよう、専用のホームページで一般に公開されている。また、施設ごとのデータは、各施設で活用可能な形でフィードバックされている。

3) 倫理面への配慮

各施設で ID とパスワードを用いてログインして行うことによりセキュリティをかけている。症例登録は各医療機関の任意で行い、入力段階より連結不可能匿名化された形式でデータを集積し、疫学研究のうちの観察研究として解析を行った。

【4】マイコプラズマ抗原迅速検査キット

の有用性の検討

平成 25 年秋に、マイコプラズマの抗原迅速検査キット 2 種類が上市された。キットの精度を把握して検査に臨むことが肝要である。

1) 対象

静岡厚生病院小児科、および「静岡小児感染症サーベイランス研究会」の趣旨に賛同する研究協力施設の小児科（静岡県内の病院小児科 4 施設、福岡市内の開業小児科 3 施設）を受診した患者のうち、下記の条件を満たす場合。

①発熱、咳嗽、鼻汁等の症状を呈し、下気道炎や慢性咳嗽など、マイコプラズマ感染症を疑い、診断のための検査を実施する者

②本人（18 歳以上の場合）または保護者（対象が 18 歳未満の場合）から同意が得られる者

2) 方法

(1) 研究の手順

①通常診療として、診断のために鼻腔吸引液を採取する。

②採取した検体を分析用に分割する。

③迅速検査に関しては施設内で実施する。

④ LAMP 法は、通常の手順に従って SRL に外注する。

⑤ PCR 法と培養に供する検体は、専用の保存液の入ったスピッツにうつし、凍結保存する。隨時川崎医大小児科に送り、分析する。

⑥ ①につき、血液検査や胸部 X 線写真の撮影も実施した場合には、これらの結果も解析の参考とする。

(2) 研究項目

採取した鼻腔吸引液を検体として、迅速検査キット（プライムチェック® マイコプラズマ抗原/アルフレッサ、リボテスト® マイコプラズマ/旭化成ファーマ）、

LAMP 法 (SRL に外注)、PCR 法および培養の 5 つの手段でマイコプラズマの抗原を検索し、PCR 法/培養の結果をゴールドスタンダードとして、他の検査方法の精度を検討する。平行して、患児の臨床症状を調査用紙に記録し、また血液検査や胸部 X 線検査を実施した場合にはこれらの結果も踏まえて、臨床経過に沿った抗原検査の性能の特徴を解析する。

3) 倫理面への配慮

調査においては、氏名、ID、生年月日等、個人の特定につながる情報は、各検体および調査用紙には記載せず、研究 ID のみ明記して取り扱う。したがって、調査自体が匿名化された状態で進行する。

なお本研究は、静岡厚生病院倫理委員会において承認を得ている。

C. 研究結果

【1】インフルエンザウイルス感染症のサーベイランス

1) ウィルスの NAI に対する薬剤感受性

治療前に採取された鼻腔吸引液中のウイルスに関して、NAI4 剤に対する薬剤感受性 (IC_{50}) を測定した。2013/2014 シーズンは、A 型/H1N1pdm09 と B 型の流行であった。

A 型/H1N1pdm09 については、 IC_{50} はいずれの NAI に対しても 1.0nM 未満であり、良好な感受性であったと同時に、各 NAI に対する値も著変はなかった。また、2010/2011 シーズンのデータとの比較において、 IC_{50} の値は各 NAI に対してより低い傾向にあった（資料 1-1）。

B 型については、4 剤の間で IC_{50} の値にばらつきがあり、さらには Yamagata 系統と Victoria 系統とで、オセルタミビルに対する IC_{50} の値の相違が目立った。また、A 型/H1N1pdm09 と比較して全体的に IC_{50} が 1 オーダー程度高い傾向であり、特に

オセルタミビルで顕著であった（資料 1-2）。

2) 迅速検査キットの結果とウイルス学的検索の結果との比較

インフルエンザシーズン中に当科で実施した迅速検査の結果と、それに用いた鼻汁検体をウイルス学的により詳細に分析した結果を比較した。当科では、A 社製の迅速検査キットを使用している。

2013/2014 シーズンはウイルス分離・同定の結果と、2014/2015 シーズンは現時点で PCR 法の結果との比較である（資料 1-3,4）。2013/2014 シーズンは 71 検体についての検討で、キットの感度は A 型について 46.7%、B 型について 60.0%、特異度は 100% であった。2014/2015 シーズンは 73 検体で、キットの感度は A 型について 66.7%、B 型について 0%、特異度は 96.7% であった。

【2】静岡県内における小児細菌性髄膜炎サーベイランス

平成 27 年 2 月 17 日現在、25 の施設の小児科および専門科が参加し、計 216 例が登録されている。登録年の範囲の制限を設けてはいないが、いずれの施設においてもカバーされている 2006 年以降のデータ（155 例分）をグラフにして公開している（資料 2-1 / <https://www.evermedica01.jp/zuimakuen/share/graph.aspx>）。

症例数自体は年々減少しており、中でもインフルエンザ菌と肺炎球菌を原因とするものは激減した。2014 年は過去最少の 6 例の登録で、すべて GBS によるものであった（資料 2-1）。また、登録された症例の半数以上が 0 歳児であった（資料 2-2）。GBS を原因とする症例は全例 0 歳児である（資料 2-3）。

【3】病原性大腸菌 O157 の集団食中毒におけるサーベイランス

システムの稼働は、地域における最初の患者発生よりも 10 日ほど遅れ、ピークを過ぎてからとなつたが、最終的に 20 施設より 193 例の登録があった（資料 3-1／<https://www.evermedica01.jp/157g/>）。静岡市の公式発表では、発症者数 510 名、入院者数 114 名、溶血性尿毒症症候群発症者数 5 名となつてゐる（<http://www.city.shizuoka.jp/deps/hokenyob0/0157.html>）。システムへの登録は、発症者数の約 4 割をカバーしている。花火大会翌日から発症者が始め、5 日後にピークとなつてゐる。女性患者が有意に多く、小学生から 20 代前半までの若年層が患者の約 8 割を占めた（資料 3-2）。

【4】マイコプラズマ抗原迅速検査キットの有用性の検討

平成 26 年 9 月末までに 9 施設から 179 症例の検体を収集した。PCR 法で 30 症例が陽性判定であった。PCR 法による判定結果を基準にして比較すると、プライムチェックは感度 23.3%、特異度 99.3%、リボテストは感度 73.3%、特異度 90.6% であった。一方、LAMP 法は感度 86.7%、特異度 100% であった（資料 4）。

D. 考察

一般的な市中病院で、常勤小児科医が 1 名、非常勤小児科医が 3 名という静岡厚生病院小児科は、全国の多くの小児科同様、ごく日常的な小児の診療に従事している。その中で、地域における感染症診療をより充実させていく目的で、「静岡小児感染症サーベイランス研究会」を立ち上げ、隨時研究協力施設を募りながら、日常診療の傍ら研究を進めている。本研究は、静岡厚生病院小児科およびこの研究会を中心として実施しているものである。

インフルエンザウイルスに関するサー

ベイラントは、2010/2011 シーズンから継続中である。2013/2014 シーズンは A 型 /H1N1pdm09 ウィルスの再燃があり、これと Yamagata 系統および Victoria 系統が混在した B 型の流行が見られた。ウィルスの薬剤耐性化が常に話題となり¹⁾、実際に一部地域で耐性株が見出されている²⁾。本研究の中で、当地で検出された耐性株は、2010/2011 シーズンの A 型 /H1N1pdm09 の 1 例のみである。しかしながら、流行する型や株が年々変化するウィルスであることから、引き続き当地におけるサーベイラントの継続が重要な役割を果たすと考える。

広く普及し用いられているインフルエンザウイルスの迅速検査キットについては、感度に限界があることは明白で、そのことを踏まえた上で診療の参考としていくべきであろう。

平成 19 年に Hib ワクチン、平成 21 年に肺炎球菌ワクチンが我が国に導入されて以降、小児における細菌性髄膜炎の発生頻度が大幅に減少しつつあることは各種の調査・研究から明らかである^{3,4)}。日常診療の中でも、細菌性髄膜炎のみならず、肺炎や気管支炎などの下気道炎、中耳炎等の減少から、ワクチンの効果を間接的に実感するところである。この感触・印象を地域で共有し、ワクチン接種率の維持および向上に結び付けていくために、静岡県における登録システムを運営している。当地でも他の研究と同様、Hib と肺炎球菌を原因とする細菌性髄膜炎は見出されなくなっていることから、引き続きワクチン接種を推進していくことの意義が確認されるところである。一方で、小児の細菌性髄膜炎として、特に新生児期の GBS を原因とするものが最後に残されるものと推察される。この対応策の確立が急務である。

細菌性髄膜炎のサーベイランスシステムを運営してきた経験を生かし、平成 26 年夏に静岡市で開催された花火大会で発生した病原性大腸菌 O157 の集団食中毒に際し、新たなシステムを緊急に構築してデータの集積に一役買うことができた。公的機関から発表される情報は、患者数、入院数、重症例の数等、限定的である⁵⁾。システムには公式発表の約 4 割に相当する発症者が登録されたことから、今後、より詳細に分析し、同様の事例に対して情報が提供できるようになる予定である。また、本件のような食中毒は保健所への報告が義務付けられているが、今回開発したシステムにはその報告書の作成を補助する機能が備えられている。今回は、最初の患者発生からシステム稼働まで、システム構築のために若干のタイムラグが生じざるを得なかった。今後は、事例の発生に際して速やかに活用され、報告書の提出もスムーズになれるよう、汎用版のシステムを開発継続中である。

マイコプラズマの診療において、抗原を捉えられる迅速検査キットの登場は画期的である。ただし、今回の多施設共同研究からは、2 種類のキットの感度および特異度が必ずしも十分ではないことが判明した。さらなるキットの精度向上が期待されるが、その間、「そのくらいの信頼性である」ということを踏まえて診断の参考にしていく姿勢が肝要である。

E. 結論

身近な地域の状況を把握し、日常診療に直結する感染症サーベイランス、新規導入および定期接種化が期待されるワクチンの効果を実感し、接種率の向上と維持、そして当該疾患の制圧につながるような感染症サーベイランスの体制を、一つの試みとして静岡県において整え、情

報発信を継続していきたいと考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(論文発表)

1. 中野聰, 時田章史, 鈴木光幸, 田中敏博, ほか. B 型インフルエンザウイルスのノイライミニダーゼ阻害薬に対する薬剤感受性と臨床経過の検討: 外来小児科 17 : 370-374, 2014
2. 田中敏博. 【保護者への説明マニュアル】疾患に対する説明マニュアル インフルエンザ. 小児科診療 77 : 1567-1572, 2014
3. 中野貴司, 三田村敬子, 田中敏博. 迅速診断検査法の利点と限界. Up-to-date 子どもの感染症 2 : 4-15, 2014
4. Nakano T, Shiosakai K. Spread of viral infection to family members from influenza patients treated with a neuraminidase inhibitor. J Infect Chemother 20 : 401-406, 2014.
5. 中野貴司. [Q&A] 学校保健安全法で定められているインフルエンザ出席停止期間における、発熱日、解熱日の取り扱いについて教えてください. インフルエンザ. 第 15 卷, 1 号. P31, 2014.
6. 中野貴司. インフルエンザの臨床像. 小児科臨床. 第 67 卷, 9 号. P1437-1443, 2014.
7. 中野貴司. 小児におけるインフルエンザ治療と脳炎脳症. 医薬ジャーナル. 第 50 卷, 10 号. P2443-2448, 2014.
8. 中野貴司. 季節性インフルエンザの特徴 - B 型. 臨床と研究. 第 91 卷, 第 12 号. P24-28, 2014.
(学会発表)

1. 田中敏博, 松林正, 中野貴司. 第 117 回日本小児科学会学術集会 (2014 年 4 月 11~13 日). 静岡県における小児の細菌性髄膜

- 炎サーベイランスシステム. 2014 年 4 月 12 日. 名古屋.
- 2) 田中敏博, 久保淑, 大内正信, 山下誠, 中野貴司. 第 55 回日本臨床ウイルス学会 (2014 年 6 月 14~15 日). 回復期に H275Y 変異耐性ウイルスが検出された A/H1N1pdm09 によるインフルエンザの一乳児例. 2014 年 6 月 15 日. 札幌.
 - 3) 田中敏博, 明貝路子, 斎藤祐, 伊東充宏, 白井眞美, 松林正, 中野貴司, 尾内一信. 第 88 回日本感染症学会学術講演会 (2014 年 6 月 18~20 日). マイコプラズマ抗原迅速診断キットの有用性の検討. 2014 年 6 月 19 日. 福岡.
 - 4) 田中敏博. 第 26 回臨床微生物迅速診断研究会総会 (2014 年 7 月 26 日). 日常診療の中でマイコプラズマ感染症と正しく向き合うために. 2014 年 7 月 26 日. 岡山.
 - 5) 田中敏博, 中野貴司. 第 46 回日本小児感染症総会学術集会 (2014 年 10 月 18~19 日). 抗インフルエンザ薬による治療と鼻腔吸引液中のインフルエンザウイルス : 2013/2014 シーズンの調査研究より. 2014 年 10 月 18 日. 東京.
 - 6) 田中敏博, 明貝路子, 斎藤祐, 伊東充宏, 白井眞美, 松林正, 井上秀一郎, 下村国寿, 山口覚, 中野貴司, 尾内一信. 第 46 回日本小児感染症総会学術集会 (2014 年 10 月 18 ~19 日). マイコプラズマ抗原迅速診断キットの有用性の検討. 2014 年 10 月 19 日. 東京.
- 2) Takashita E, Ejima M, Itoh R, Miura M, Ohnishi A, Nishimura H, Odagiri T, Tashiro M: A community cluster of influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in Japan, November to December 2013. Eurosurveillance, Volume 19, Issue 1, 09 January 2014
- 3) 小児細菌性髄膜炎・菌血症の疫学研究 (鹿児島スタディ) [鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 微生物学分野 Website]. 2014-12-28 掲載. 参照 : http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~bacterio/ped_ipd_ihd.html. 2015-2-17 閲覧.
- 4) Hib(b 型インフルエンザ菌)感染症発生データベース [国立感染症研究所 Website]. 掲載日不詳. 参照 : http://www.nih.go.jp/niid/images/epi/hib_db/hib_20130331.pdf. 2015-2-17 閲覧.
- 5) O-157 食中毒について [静岡市 Website]. 掲載日不詳. 参照 : <http://www.city.shizuoka.jp/deps/hokenyobo/0157.html>. 2015-2-17 閲覧.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

《参考文献》

- 1) 田中敏博. 薬剤耐性インフルエンザウイルスの動向 : 小児内科 45 : 1978-1982, 2013